

VERGLEICHENDE GEGENÜBERSTELLUNG VON KLINISCHEN,
BIOCHEMISCHEN UND HISTOLOGISCHEN BEFUNDEN
BEI LEBERERKRANKUNGEN

ULRICH HEBELL

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0008

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
der
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

Vergleichende Gegenüberstellung von klinischen, biochemischen
und histologischen Befunden bei Lebererkrankungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Ulrich Hebell

aus Köln

Mainz 1974

Fachbereichsdekan : Professor Dr.J.Fischer
Referent : Professor Dr.K.H.Meyer zum
Büschensfelde
Korreferent : Professor Dr.P.Schölmerich
Tag der mündlichen
Prüfung : 27. November 1974

Gesamtherstellung

do

DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN I · RUF 06132/57 II



1. Einleitung
2. Einleitung zur Einleitung
- 2.1. Einleitung zur Einleitung
- 2.2. Einleitung zur Einleitung
- 2.3. Einleitung zur Einleitung

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

- 2.4. Einleitung zur Einleitung
- 2.5. Einleitung zur Einleitung
- 2.6. Einleitung zur Einleitung
- 2.7. Einleitung zur Einleitung
- 2.8. Einleitung zur Einleitung
- 2.9. Einleitung zur Einleitung
3. Einleitung
4. Einleitung
5. Einleitung

INHALTSÜBERSICHT

1. Einleitung
2. Material und Methoden
 - 2.1. Histologische Untersuchung
 - 2.2. Klinische Untersuchung
 - 2.3. Statistische Auswertung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Aufteilung der Patienten nach Alter und Geschlecht
 - 3.2. Biochemische Ergebnisse
 - 3.3. Histologische Ergebnisse
 - 3.4. Kongruenz von histologischer und klinischer Diagnose
 - 3.5. Histologische Enddiagnostik bei klinisch gestellter Diagnose und Bedeutung biochemischer Parameter
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

Die feingewebliche Untersuchung von Lebergewebe ist eine der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen zur Differenzierung pathologischer Zustände der Leber. Der Pathologe ist allerdings nur in der Lage, rein deskriptiv einen histologischen Schnitt zu beurteilen. Eine Diagnose kann erst in Verbindung mit verschiedenen klinischen, biochemischen und immunologischen Parametern gestellt werden. So gibt es genügend Beispiele dafür, daß äquivalenten histologischen Bildern verschiedene klinische Diagnosen zugrunde liegen. Scheuer (1) weist z.B. auf die schwierige histologische Unterscheidung zwischen chronisch persistierender Hepatitis einerseits und einem späteren Stadium der akuten Virus - Hepatitis bzw. der unspezifischen reaktiven Hepatitis andererseits hin. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können auch bei dem morphologischen Befund einer Fettleber - Hepatitis (2,3) auftreten. Die vorliegende Arbeit untersucht die Wertigkeit klinischer, biochemischer, laparoskopischer und histologischer Kriterien für die Sicherung der Diagnose einer Lebererkrankung. Hierbei wird neben der Beurteilung von Einzelparametern auf die diagnostische Bedeutung bestimmter Befundkonstellationen Wert gelegt.

Für diese Studie wurde das Krankengut der Jahre 196-/67 der II. Med. Uniklinik Mainz ausgewählt, da zu diesem Zeitpunkt für die histologische Verwertung noch nicht die Kriterien der European Association for the Study of the Liver (EASL; de Groote, 1968) vorlagen (4). So bestand die wesentlich Aufgabe dieser Untersuchung neben der Analyse der Krankenunterlagen in der histologischen

Nachdiagnostik der histologischen Präparate, sowie in einer abschließenden statistischen Auswertung der erhobenen Einzelbefunde.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Histologische Untersuchung

Von 532 Patienten, die in den Jahren 1966 und 1967 in der II. Medizinischen Klinik der Uni - Klinik Mainz wegen Lebererkrankungen behandelt oder untersucht worden waren, wurden Leberbiopsien histologisch nachbeurteilt. Die histologischen Schnitte - eine HE, eine Elastica van Gieson, eine Eisen (Berliner - Blau - Reaktion) und eine Fettfärbung - stammten aus dem Archiv des Pathologischen Institutes der Uni - Kliniken Mainz.

Alle Punktate bzw. Schnitte wurden nach vorher festgelegten Kriterien einer differenzierten histologischen Nachuntersuchung unterzogen und die verschiedenen morphologischen Merkmale schriftlich auf lochkartengerechten Dokumentationsbögen (siehe Muster auf S.9) festgehalten. Bei dieser Untersuchung wurden jeweils gesondert beurteilt: Das Periportalfeld, die von Kupffer'schen Sternzellen und das Parenchym.

2.1.1. Das Periportalfeld

2.1.1.1. Der bindegewebige Umbau im Periportalfeld (PPF) wurde entweder als

a) inkomplett oder als

- b) komplett angesehen, je nachdem, ob die Läppchenstruktur im Punktat noch erhalten war oder ob neben wucherndem Bindegewebe fast ausschließlich nur noch Pseudolobuli vorhanden waren;
- als dritte Möglichkeit blieb ein PPF
- c) ohne pathologischen Befund.

2.1.1.2. Die entzündlichen Infiltrate im Periportalfeld (PPF) wurden registriert, wenn sie

- a) auf das Periportalfeld beschränkt blieben,
- b) nicht auf das Periportalfeld beschränkt, sondern die parenchymatöse Grundplatte überschreitend also in das Parenchym einbrechend gesehen werden,
- c) in verschiedenen Bezirken des histologischen Präparates sowohl unter a) als auch zu b) zugehörend gezählt werden konnten.
- d) PPF ohne entzündliche Infiltrate.

2.1.1.3. Eisenablagerungen und proliferierte Gallengänge im Periportalfeld. Es wurde jeweils das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein festgestellt.

2.1.2. Das Parenchym

2.1.2.1. Die Verfettung der Leberzelle wurde von 0 bis 4 beziffert und bedeutete: keine, geringe, mäßige, deutliche und hochgradige Verfettung (5).

2.1.2.2. Eisenablagerungen im Parenchym wurden in vier Schweregrade (0-3) unterteilt. Bei Lipofuscin und Gallenfarbstoffen wurde deren Anwesenheit oder Fehlen notiert.

2.1.2.3. Als letztes Kriterium bei der histologischen Nachuntersuchung wurde besonders die parenchymatöse Grundplatte der Leberplättchen durchmustert, um sog. Nottenfraß bzw. piecemeal - Nekrosen (6) zu erkennen.

2.1.3. Die von Kupffer'schen Sternzellen

Das Auftreten von Sternzellen wurde registriert, je nachdem ob sie

- a) herdförmig
 - b) diffus
 - c) herdförmig und diffus
 - d) ohne pathologischen Befund
- im histologischen Präparat gesehen wurden.

Tabelle 1 mit den histologischen Einzeldiagnosen (1-20):

- 1.) Fettleber I
- 2.) Narbenleber
- 3.) Fettleber III
- 4.) Reaktive Hepatitis
- 5.) Unspezifische mesenchymale Reaktion bzw. unspezifische reaktive Hepatitis
- 6.) Cirrhose
- 7.) Fettleber III
- 8.) Chronisch aggressive Hepatitis
- 9.) Chronisch persistierende Hepatitis
- 10.) Subakute Hepatitis
- 11.) Cholangiohepatitis
- 12.) Abklingende Hepatitis
- 13.) Tumore

- 14.) Fettleber IV
- 15.) Akute Hepatitis
- 16.) Granulomatöse Hepatitis
- 17.) Cholestase
- 18.) Lipofuscinose
- 19.) Siderose
- 20.) Verschiedenes

Die histologischen Diagnosen wurden (Tabelle 2) wegen der besseren statistischen Übersicht und Beurteilbarkeit zu acht Gruppen (A-H) zusammengefaßt. Unter A) befinden sich die Leberzellverfettungen der Grade 1 - 4. Unter B) wurden die reaktive Hepatitis und die unspezifisch mesenchymale Reaktion, und unter C) der Zustand nach Hepatitis, die abklingende, sowie die subakute Hepatitis zusammengefaßt.

Tabelle 2:

- A) Verfettung n:90
- B) Unspezifische Entzündung n:98
- C) Zustand nach Entzündung n:141
- D) Cholangiohepatitis und Cholestase n:26
- E) Siderose n:23
- F) Cirrhose n:49
- G) Chronisch persistierende Hepatitis n:38
- H) Chronisch aggressive Hepatitis n:40

Im Einzelnen gibt die Tabelle 3 durch Zusammenfassung der histologischen Gruppen mit Aufzählung und Angabe der darin enthaltenen

Einzel - diagnosen	Histologische Gruppen - Definition s.S.5 - und histologische Einzeldiagnosen.								
	A	B	C	D	E	F	G	H	zus.
1	13	51	95	9	12	17	19	23	239
2	25	38	111	4	10	2	5	1	196
3	25	29	3	1	5	13	11	7	94
4	44	31	1	-	4	5	-	-	85
5	1	68	-	3	9	1	1	-	83
6	-	-	-	-	-	49	1	10	60
7	42	-	-	-	-	7	1	1	51
8	-	-	-	-	-	-	-	40	40
9	-	-	-	-	-	-	38	-	38
10	-	-	25	3	-	1	-	-	29
11	-	-	2	16	-	1	-	-	19
12	-	-	17	3	-	1	-	-	21
13	-	1	-	-	-	-	-	-	1
14	10	-	-	-	-	1	-	1	12
15	-	-	1	-	-	-	-	1	2
16	-	2	-	-	-	-	-	-	2
17	-	-	2	19	-	3	-	1	25
18	1	1	3	-	1	-	-	-	6
19	-	-	-	-	23	3	1	-	27
20	5	3	-	1	1	-	-	-	10

Die histologischen Gruppen A - H und die darin vorkommenden histologischen Einzeldiagnosen 1 -20. Am Tabellenrand rechts die Gesamtzahl der Einzeldiagnosen.

histologischen Einzeldiagnosen einen Einblick in die Homogenität der Gruppendiagnosen. Am Tabellenrand rechts ist jeweils die Gesamtzahl der Diagnosen aufgetragen.

2.2. Klinische Untersuchungen

Lochkartengerechte Dokumentationsbögen (s. Muster S. 9) enthalten die wichtigsten Parameter der klinischen Untersuchungen. Es wurden im Einzelnen die Werte übernommen für:

- a) Bilirubin
- b) Serum - Glutamat - Oxalazetat - Transaminase (SGOT)
- c) Serum - Glutamat - Pyruvat - Transaminase (SGPT)
- d) Elektrophorese: Gesamteiweiß

Albumine

alpha - 1 - Globuline

alpha - 2 - Globuline

beta - Globuline

gamma - Globuline

- e) Prothrombin - Zeit
- f) Thrombocyten
- g) alkalische Phosphatase
- h) Serum - Eisen
- i) Serum - Kupfer

Aus dem klinischen Befund ergibt sich folgender klinischer Diagnosenkatalog:

- 1.) Chronisch aktive Hepatitis - geringe Aktivität
- 2.) - hohe Aktivität
- 3.) - mit Cirrhose
- 4.) - mit Cirrhose, geringe Aktivität
- 5.) - mit Cirrhose, hohe Aktivität

- 6.) Chronisch persistierende Hepatitis
- 7.) Zustand nach Hepatitis
- 8.) Akute und subakute Hepatitis
- 9.) Verschlußikterus - intrahepatisch
- 10.) - extrahepatisch
- 11.) Leberverfettung - allein
- 12.) - mit Entzündung
- 13.) - mit Fettschirrrose
- 14.) - mit Alkohol
- 15.) Leberschirrrose - posthepatisch
- 16.) - kryptogen
- 17.) - biliär
- 18.) - primär biliär
- 19.) - sekundär biliär
- 20.) - Pigmentschirrrose
- 21.) - bei Porphyrie
- 22.) Tumore - primäres Leber - Ca
- 23.) - Lebermetastasen
- 24.) - lymphoretikuläre Erkrankungen
- 25.) - hämatologische Erkrankungen
- 26.) Cholangitis und Cholecystitis - Zustand danach
- 27.) - Zustand nach operativer
Resektion
- 28.) - sekundäre Verschlußsymptomatik
- 29.) Verschiedenes

Muster des statistischen Bogens (S.1)

Pathol.-histolog. Nr.

Name

Alter

Geschlecht (männl.=1 , weibl.=2)

Histolog. Diagnose

Periportalfeld (PPF) :

Umbau (inkomplett=1 , komplett=2 , ohne Umbau=0)

Entzündliche Infiltrate (beschränkt auf PPF=1 , nicht beschr.=2 ,
keine Infiltrate=0 , z.T. beschr. , z.T.
nicht beschränkt=3)

Gallengänge (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Eisen (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Sternzellen :

(herdförmig=1 , diffus=2 , herdf. und diffus=3 , o.B.=0)

Galle (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Lipofuscin (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Eisen (Grade : 0 - 1 - 2 - 3)

Parenchym :

Verfettung (Grade : 0 - 1 - 2 - 3 - 4)

Cholestase (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Eisen (Grade : 0 - 1 - 2 - 3)

Lipofuscin (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Piece-meal-Nekrosen (vorhanden=1 , nicht vorhanden=2)

Klinische Diagnosen

Klinische Kriterien :

Bilirubin

SGOT

SGPT

Muster des statistischen Bogens (S. 2)

Gesamt - Eiweiß

Albumine

alpha - 1 - Globulin

alpha - 2 - "

beta "

gamma "

Prothrombin - Zeit

Thrombocyten

Alkalische Phosphatase

Eisen

Kupfer

Die folgende Zusammenstellung (Tabelle 4) zeigt wie oft und welche verschiedenen klinischen Diagnosen innerhalb der histologischen Diagnosegruppen vorkommen. Am Tabellenrand rechts ist jeweils die Gesamtzahl aufgetragen. Da sich die histologischen Diagnosen z.T. aus mehreren einzelnen Diagnosen zusammensetzen, erscheint die absolute Anzahl höher als die der klinischen Diagnosen.

Einzel - Histologische Gruppen - Definition s.S.5 -
diagnosen und klinische Einzeldiagnose.

	A	B	C	D	E	F	G	H	zus.
1	16	11	30	5	6	8	11	8	95
2	4	3	9	1	-	2	2	10	31
3	3	1	1	1	1	3	2	5	17
4	-	-	-	-	1	2	-	2	4
5	-	-	-	-	1	-	-	-	1
6	-	-	1	-	-	-	1	-	2
7	11	22	48	-	3	-	11	-	95
8	2	2	4	2	-	-	-	-	10
9	-	-	-	-	-	-	-	-	0
10	-	1	-	1	-	-	-	-	2
11	33	21	21	2	3	12	6	7	105
12	28	24	14	-	5	1	6	2	80
13	1	-	-	-	-	7	-	1	9
14	-	-	-	-	-	1	-	-	1
15	-	-	-	-	-	3	-	1	4
16	2	2	2	3	1	18	1	8	37
17	-	-	-	-	-	1	-	-	1
18	-	-	-	-	-	-	-	-	0
19	-	-	-	-	-	1	-	-	1
20	1	-	-	-	-	1	-	-	2
21	-	2	-	-	-	-	-	-	2
22	-	-	-	-	-	1	-	-	1
23	-	-	-	1	1	1	-	-	3
24	-	1	-	-	-	-	1	-	2
25	2	-	-	-	1	-	-	-	3
26	-	1	-	3	1	-	-	-	5
27	1	-	-	-	-	-	1	1	3
28	-	-	-	6	-	-	-	-	6
29	1	2	1	-	1	2	3	1	11

Die histologischen Gruppen A - H und die darin vorkommenden klinischen Diagnosen 1 - 29. Am Tabellenrand die Gesamtzahl der klinischen Diagnosen.

2.3. Statistische Auswertung

Für jeden Patienten wurden die erhobenen klinischen und histologischen Befunde, sowie die gesamten Laborwerte auf die vorher beschriebenen Dokumentationsbögen übertragen.

Die in der Arbeit dargestellten Tabellen wurden durch entsprechendes kombiniertes Auszählen der einzelnen Merkmale auf einer konventionellen Datenverarbeitungsanlage (Sortiermaschine) erstellt.

Für die einzelnen Diagnosegruppen wurden Mittelwerte und die entsprechenden 95% - Vertrauensbereiche mit Hilfe der EDV berechnet. Für die wichtigsten der untersuchten Variablen wurden diese Ergebnisse in den Abb. 3-16 dargestellt. Die Höhe der dargestellten Säulen entspricht dem jeweiligen Mittelwert, die Breite der jeweils zugrunde liegenden Fallzahl.

3. ERGEBNISSE

3.1. Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten.

Von 532 untersuchten Fällen waren 344 (65%) Männer und 186 Patienten (35%) Frauen.

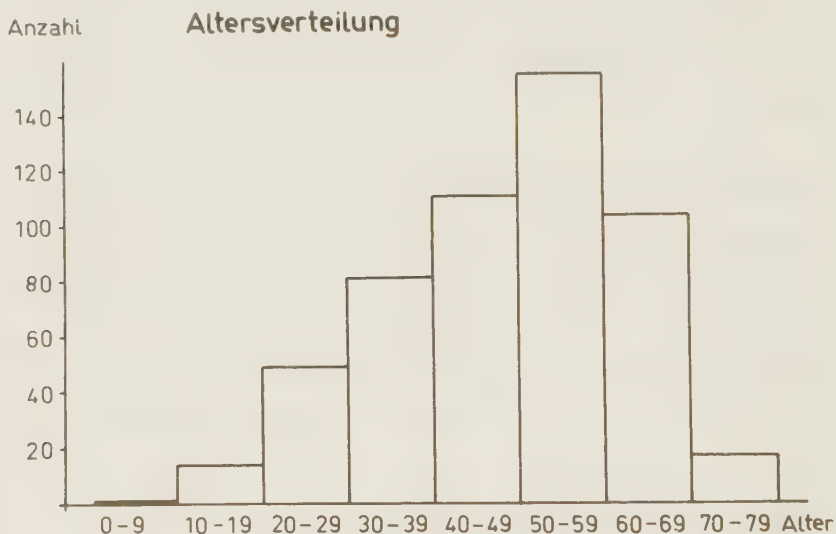


Abb.1:

Die Altersverteilung (Abb.1) aller Fälle zeigt einen Gipfel im Alter zwischen 50 und 60 Jahren, gefolgt von einer gleich- großen Anzahl im Alter zwischen 40 und 50 und 60 bis 70 Jahren.

Eine spezielle Aufgliederung nach histologischen Diagnosen zeigt ein ähnliches Bild (Abb.2). Lediglich die Diagnosen Cirrhose (F), Siderose (E) und Cholangiohepatitis bzw. Cholestase (D) haben einen Altersgipfel, der zwischen 60 und 70 Jahren liegt.

Altersverteilung

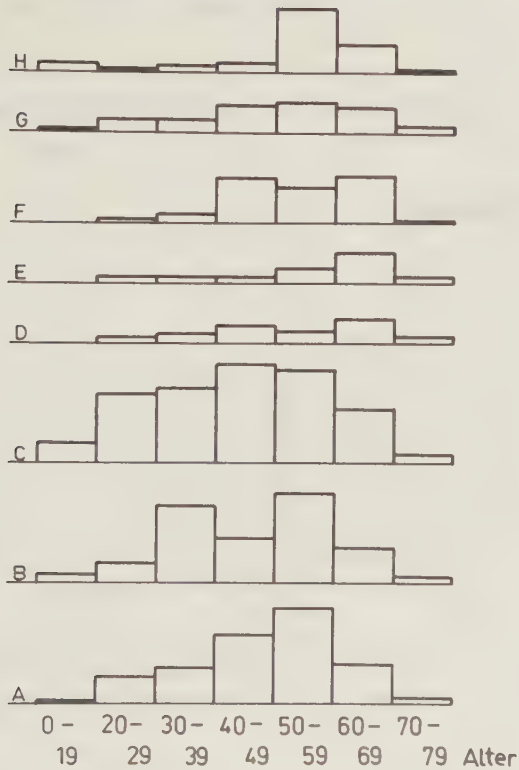


Abb.2:

Diagnosen: A - Verfettung

B = Unspez. Entzündung

C - Zustand nach Entzündung

D = Cholangiohepatitis, Cholostase

E - Siderose

F = Cirrhose

G = Chronisch persistierende Hepatitis

H = Chronisch aggressive Hepatitis

3.2. Biochemische Ergebnisse zu den histologischen Diagnosegruppen.

3.2.1. Bilirubin; die Ergebnisse sind in Abb. 3 dargestellt.

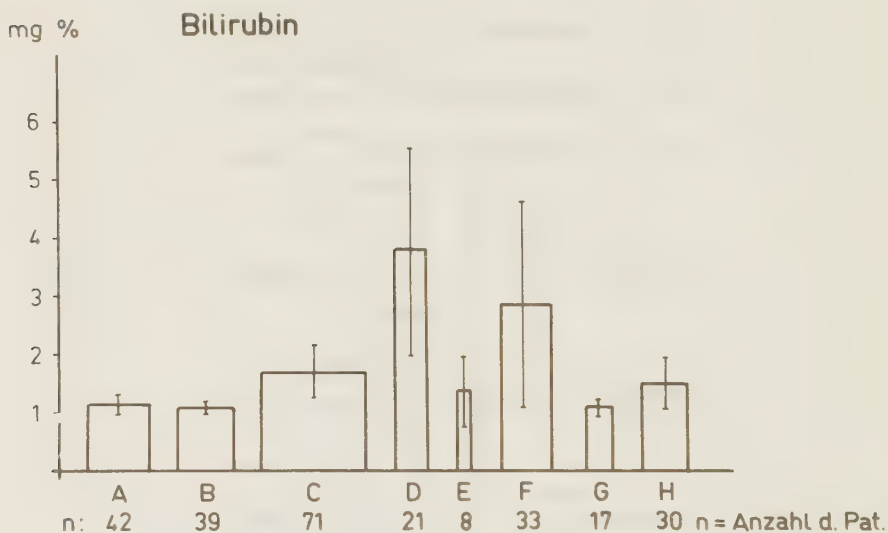


Abb.3: Verhalten des Serum - Bilirubins bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Bei einem oberen Normalwert für Gesamt - Bilirubin im Serum von 1,2 mg% liegen die Mittelwerte bei der Cholestase (D) und Cirrhose (F) deutlich mit je 3,76 mg% und 2,85 mg%, bei dem Zustand nach Entzündung (C) und der chron. aggressiven Hepatitis (H) mit je 1,70 mg% und 1,50 mg% gering oberhalb des Normalwertes. Der 95 % - Vertrauensbereich liegt bei dem Zustand nach Entzündung (C) und den Cholestasen (D) über dem Normbereich. Die restlichen Gruppen haben ein nicht erhöhtes Serumbilirubin.

3.2.2. Serum - Glutamat - Oxalazetat - Transaminase; die Ergebnisse sind in Abb.4 dargestellt.

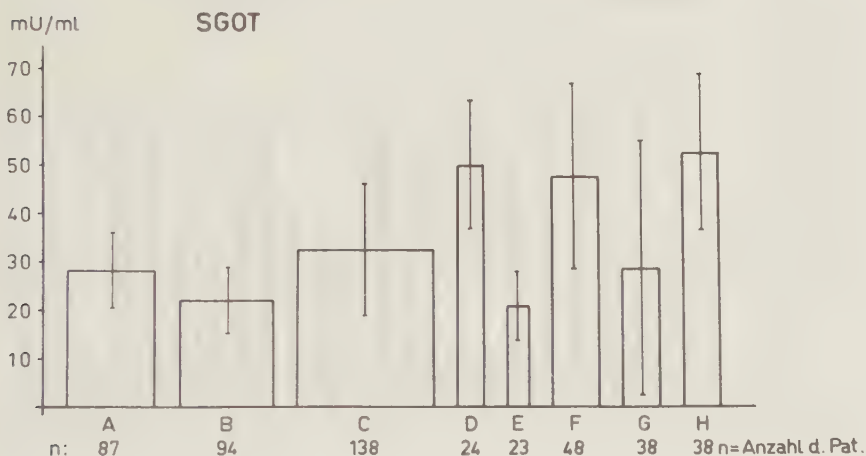


Abb.4: Verhalten des SGOT bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Die Tabelle zeigt bei einem oberen Normalwert von 18 mU/ml für SGOT eine deutliche Erhöhung der Mittelwerte bei den Diagnosen: Cholestase (D), Cirrhose (F) und chronisch aggressive Hepatitis (H). Niedriger, aber ebenfalls übernormal fallen die Säulen aus, die den Zustand nach Entzündung (C) und die chronisch persistierende Hepatitis (G) darstellen. Der 95% - Vertrauensbereich liegt bei der Verfettung (A), der Cholestase (D), der Cirrhose (F) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) oberhalb von 20 mU/ml.

3.2.3. Serum - Glutamat - Pyruvat - Transaminase; die Ergebnisse sind in Abb. 5 dargestellt.

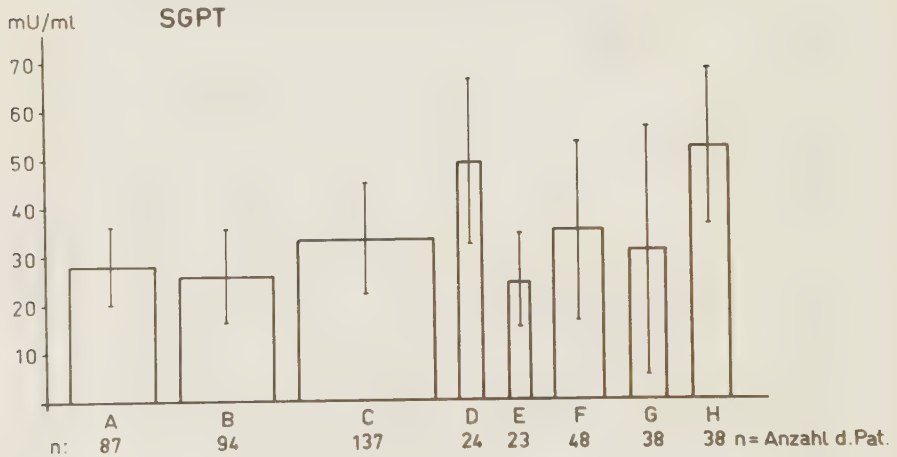


Abb. 5: Verhalten der SGPT bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Hier ergaben sich fast identische Bilder zur vorigen Tabelle (SGOT, Abb.4), nur der Mittelwert der Cirrhose (F) ist deutlich tiefer. Der 95 % - Vertrauensbereich liegt bei dem Zustand nach Entzündung (C), der Cholestase (D) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) über 20 mU/ml Enzymkonzentration.

3.2.4. Gesamt - Eiweiß; die Ergebnisse sind in Abb.6 dargestellt.

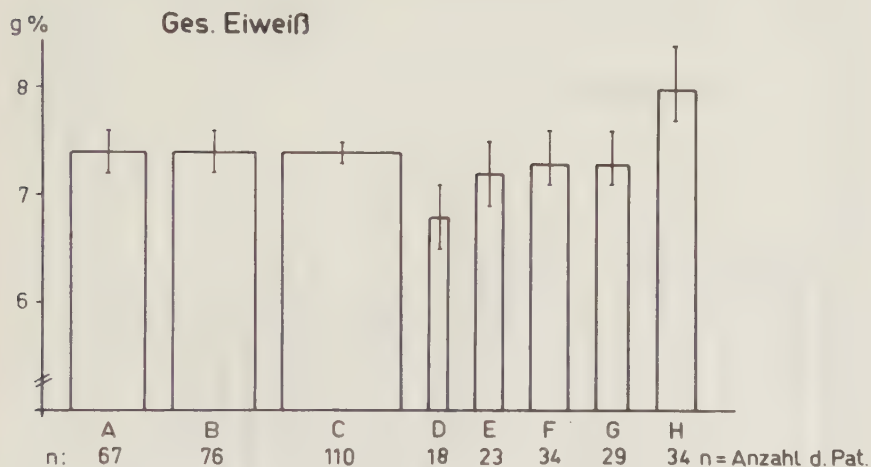


Abb.6: Verhalten des Gesamt - Eiweißes bei den Diagnosen A-H
(Siehe Erläuterung Abb.2)

Die Tabelle für das Gesamt - Eiweiß bietet ein ziemlich uni-
formes Bild. Geht man von einem Normalwert zwischen 6,5 und
8 g% aus, so liegt allein die chronisch aggressive Hepatitis (H)
mit einem Mittelwert von 8 g% im oberen Grenzbereich. Der 95 % -
Vertrauensbereich liegt für diese Gruppe (H) außerhalb aller
anderer Diagnosen.

3.2.5. Elektrophorese

3.2.5.1. Albumin; die Ergebnisse sind in Abb. 7 dargestellt.

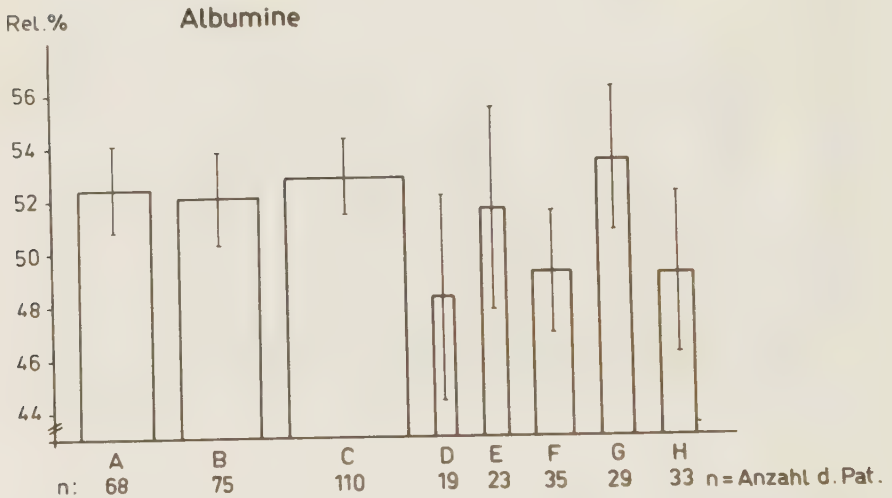


Abb.7: Verhalten der Albumine bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Bei einem mittleren Normalwert von 59 mg% $\pm$ 4 unterschreiten sämtliche Kollektive diesen Wert, besonders deutlich die Cholestase(D), die Cirrhose (F) und die chronisch aggressive Hepatitis (H).

3.2.5.2. Alpha - 1 - Globuline; die Ergebnisse sind in Abb.8 dargestellt.

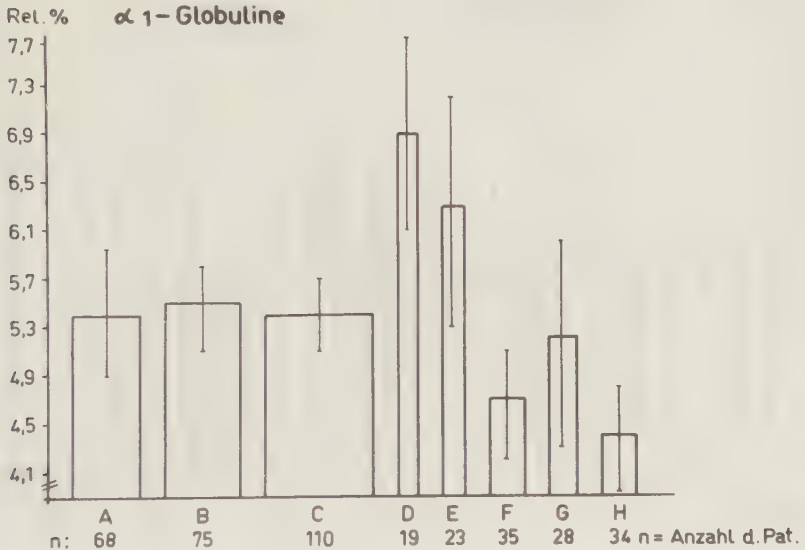


Abb.8: Das Verhalten der alpha - 1 - Globuline bei den Diagnosen A - H (siehe Erläuterung Abb.2).

Die Tabelle der alpha - 1 - Globuline zeigt bei einem mittleren Normalwert von 3,5 rel.% $\pm$ 1 eine deutliche Erhöhung der Säulen bei Cholostase (D) und Siderose (E). Die Cholostase weist dabei einen 95 % - Vertrauensbereich auf, der ausgenommen die Siderose (E), außerhalb aller übrigen Diagnosen liegt. Bei den Gruppen A, B, C und G (Verfettung, unspezifische Entzündung, Zustand nach Entzündung und chronisch persistierende Hepatitis) schwanken die Werte um den Normwert. Eine Erniedrigung besteht bei Cirrhen (F) und chronisch aggressiver Hepatitis (H).

3.2.5.3. Alpha - 2 - Globuline; die Ergebnisse sind in Abb.9 dargestellt.

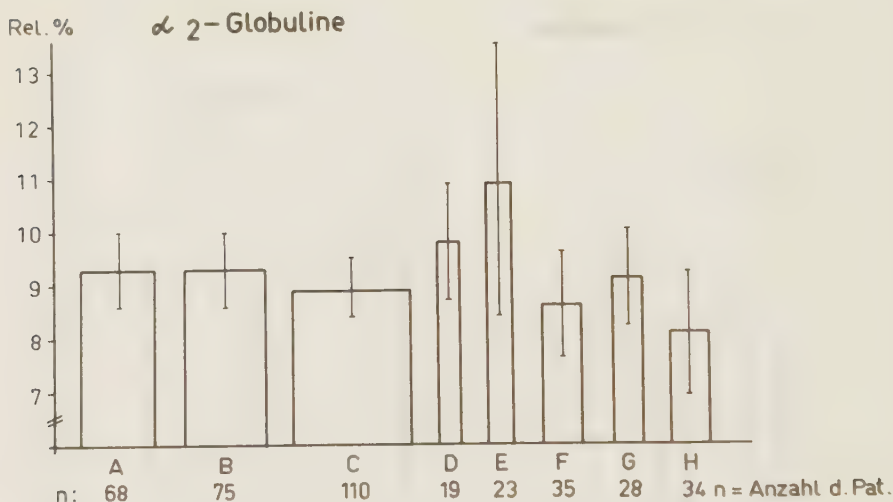


Abb.9: Verhalten der alpha - 2 - Globuline bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Die Mittelwerte der alpha - 2 - Globuline liegen bei einem Normwert von 8,5 rel.% +/- 1,5 mit der Ausnahme der chronisch aggressiven Hepatitis (H) alle höher; der Streuungsbereich reicht von 7,1 bis 10,5 rel.%. Extremwerte bis 13,5 rel.% finden sich bei den Siderosen(E). Die chronisch aggressive Hepatitis (H) hat mit 8,1 rel.% den niedrigsten Mittelwert; entsprechend liegt auch das zugehörige Konfidenzintervall am niedrigsten (von 9,2 bis 6,9).

3.2.5.4. Beta - Globuline; die Ergebnisse sind in Abb. 10 dargestellt.

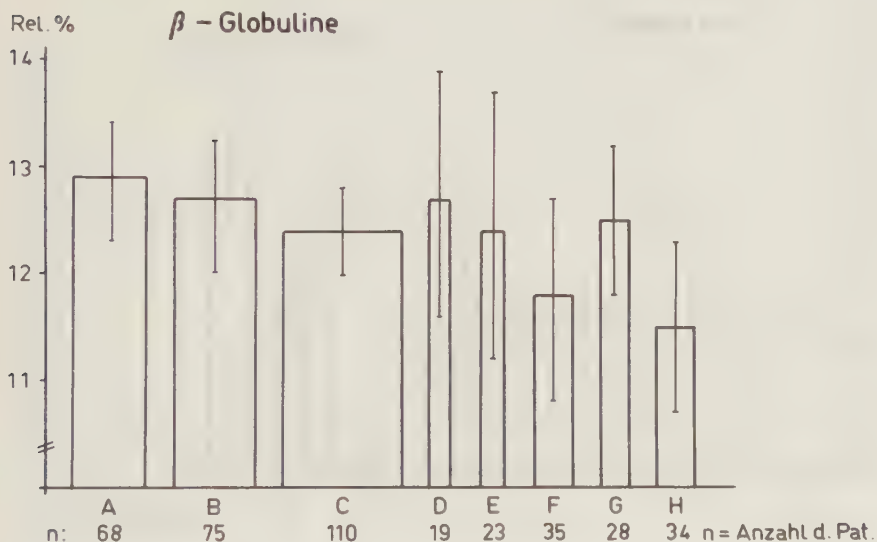


Abb.10: Verhalten der beta - Globuline bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Der obere Normalwert für beta - Globuline beträgt 12,5 rel.% (8,3 - 12,5 rel.%). Damit liegen die Verfettung (A), die unspezifische Entzündung (B), die Cholostase (D) darüber und die chronisch persistierende Hepatitis (G) im Grenzbereich, während die restlichen Diagnosen niedrigere Mittelwerte aufweisen.

3.2.5.5. Gamma - Globuline: die Ergebnisse sind in Abb.11 dargestellt.

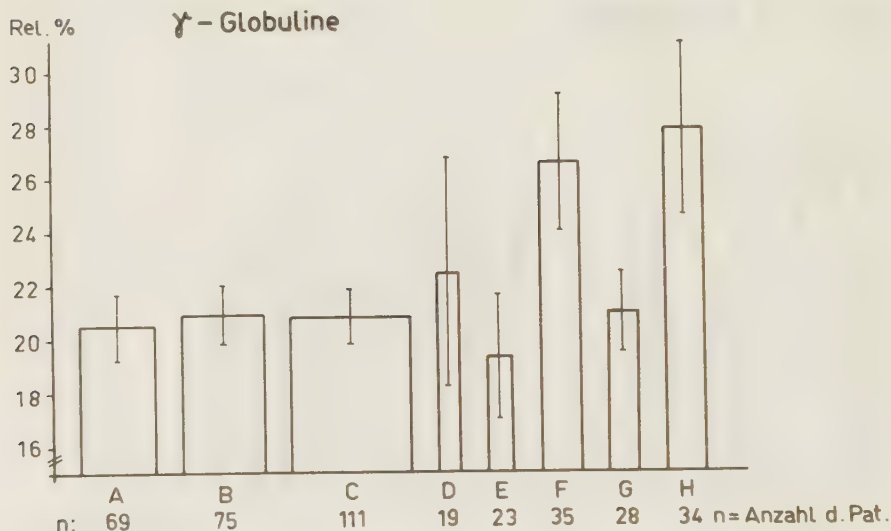


Abb.11: Verhalten der gamma - Globuline bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Bei 18,5 rel.% (14,0 - 20,0 rel.%) gamma - Globulinen im Normalfall befinden sich die Siderose (E) im Normbereich, die Diagnosen Verfettung (A), unspezifische Entzündung (C) und die chronisch persistierende Hepatitis (G) mit 21 rel.% im oberen Grenzbereich der Streuung. Die Cirrhose (F) und die chronisch aggressive Hepatitis (H) dagegen liegen mit Mittelwerten um 27 rel.% wesentlich höher. Sie weisen einen 95 % - Vertrauensbereich auf, der, außer der Cholostase (D), die ein sehr breites Intervall zeigt, deutlich oberhalb der restlichen Diagnosen liegt.

3.2.5.6. Prothrombin - Zeit; Die Ergebnisse sind in Abb.12 dargestellt.

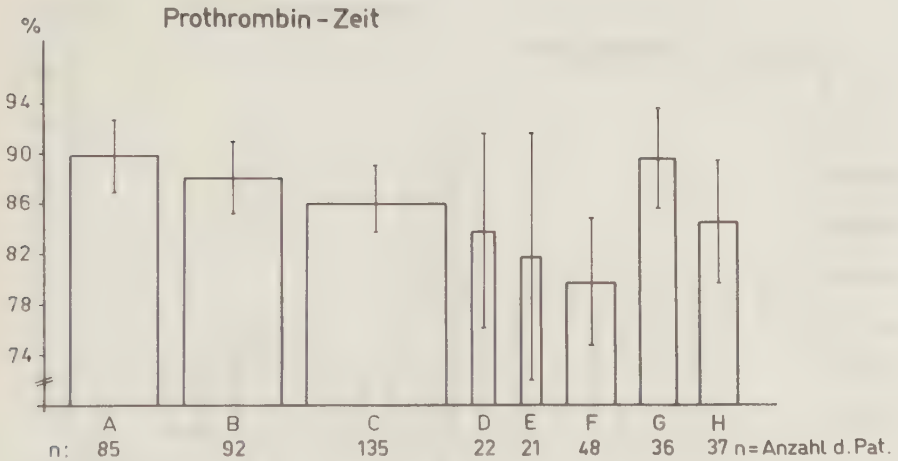


Abb.12: Verhalten der Prothrombin - Zeit bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Die Gerinnungsbestimmung nach Quick zeigt bei einem Normalwert, der zwischen 85 und 100 % liegt, innerhalb dieser Norm absteigende Werte für die Diagnosen A bis E (Verfettung, unspezifische Entzündung, Zustand nach Entzündung, Cholestase und Siderose). Mit einem Mittelwert von 80 % wird bei der Cirrhose (F) der niedrigste Wert erreicht. Die chronisch aggressive Hepatitis (H) liegt mit 85 % als Mittelwert im unteren Grenzbereich.

3.2.5.7. Thrombocyten; die Ergebnisse sind in Abb. 13 dargestellt.

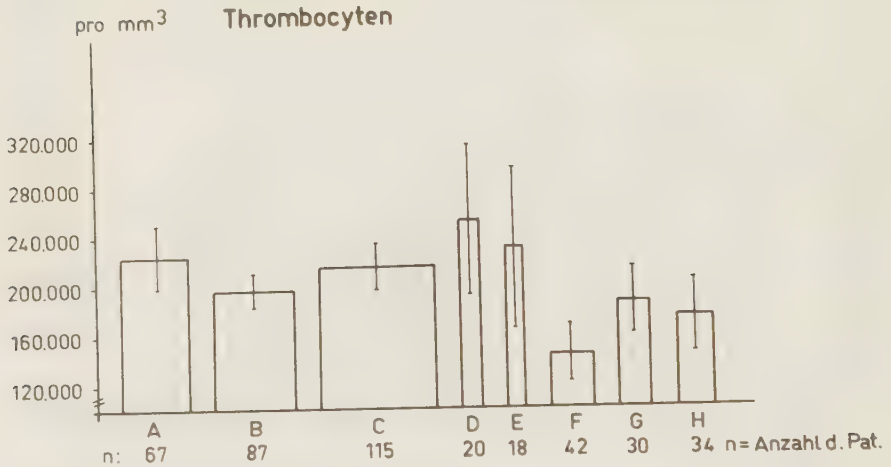


Abb.13: Verhalten der Thrombocyten bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Bei einem Normalwert der Thrombocyten zwischen 150 000 und 300 000 /mm³ befinden sich die Mittelwerte aller Diagnosen außer den Cirrhosen (F) innerhalb dieses Bereiches.

3.2.5.8. Alkalische Phosphatase: die Ergebnisse sind in Abb.14 dargestellt.

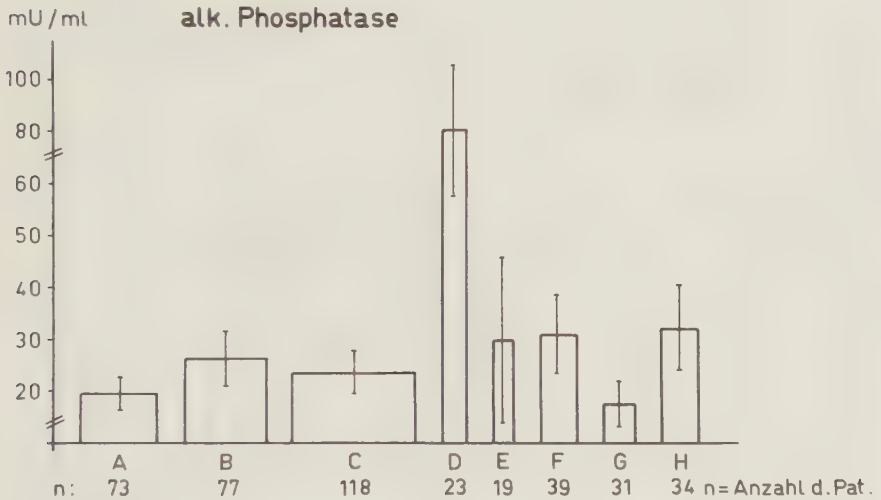


Abb.14: Verhalten der alkalischen Phosphatase bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Die Tabelle läßt die Bedeutung der alkalischen Phosphatase für die Diagnostik von Cholestase (D) erkennen. Hier befindet sich der 95 % - Vertrauensbereich oberhalb der übrigen Diagnosen.

3.2.5.9. Serum - Eisen: die Ergebnisse sind in Abb.15 dargestellt.

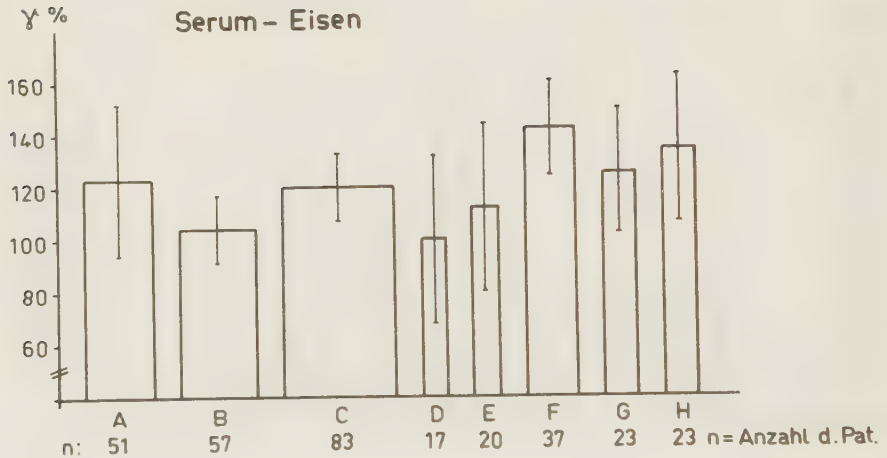


Abb.15: Verhalten des Serum - Eisens bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Der Normbereich für Eisen im Serum liegt für Frauen um 90 gamma %, für Männer um 120 gamma %. Bei den Cholestasen (D) ist der Mittelwert am niedrigsten, bei Cirrhosen (F) und chronisch aggressiver Hepatitis (H) mit 135 gamma % am höchsten. Die restlichen Diagnosen, u.a. die Siderose, weisen überwiegend normale Mittelwerte auf.

3.2.5.10. Serum - Kupfer; die Ergebnisse sind in Abb.16 dargestellt.

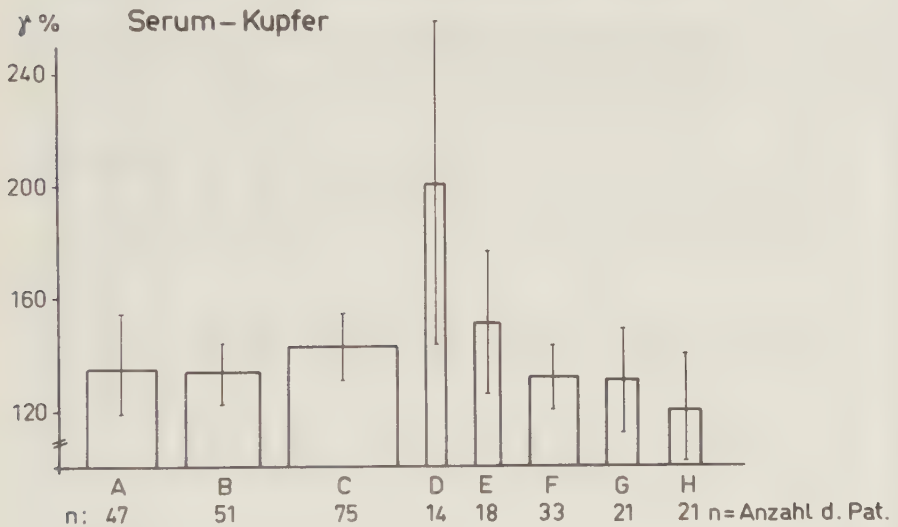


Abb.16: Verhalten des Serum - Kupfers bei den Diagnosen A-H (siehe Erläuterung Abb.2).

Fälle mit normalen und pathologischen Werten:

In Ergänzung zu den Abbildungen (1-16) folgt eine Zusammenstellung (Tabelle 5), die das Verhältnis der Fälle mit Werten im Normbereich zu Fällen mit pathologischen Werten angibt.

Fälle aufgeteilt nach normalen und pathologischen Werten der klin. Parameter in % von n.

	A n:90	B n:98	C n:141	D n:26	E n:23	F n:49	G n:38	H n:40
Ges.Bilir.	96/ 4	97/ 3	88/12	50/50	91/ 9	60/31	97/ 3	76/23
SGOT	33/63	47/48	54/44	- /92	26/74	10/87	53/44	8/88
SGPT	41/55	48/47	56/41	11/80	17/82	26/71	58/42	15/80
Ges.Eiweiß	60/14	52/25	58/20	50/19	78/22	53/16	61/16	40/45
Albumine	31/44	31/46	38/40	19/53	30/69	18/53	26/50	23/60
alpha-1-Glob.	26/50	24/53	25/53	4/69	13/87	35/37	29/45	53/33
alpha-2- "	43/32	43/34	43/35	46/27	57/43	39/33	50/24	43/43
beta "	49/27	44/33	53/25	46/27	65/35	55/16	58/16	68/18
gamma "	40/37	41/36	39/39	19/53	56/43	12/59	37/37	23/63
Quick-Wert	64/30	66/27	58/38	50/35	56/35	45/53	66/29	45/48
Thrombocyten	26/47	35/46	32/48	49/27	30/47	18/66	34/45	20/65
alk.Phosphat.	80/ 1	72/ 7	76/ 7	42/46	78/ 4	67/12	79/ 3	65/20
Eisen i.S.	14/42	19/38	12/46	11/53	26/60	20/54	21/39	13/45
Kupfer i.S.	18/34	19/32	14/39	4/50	17/60	33/34	18/37	30/23

Zahl vor dem Querstrich : Fälle mit Werten im Normbereich - dahinter :

Fälle mit pathologischen Werten.

Differenz zu 100 % : Fälle mit unvollständigen Angaben.

3.3. HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE

Das aus den histologischen Untersuchungen stammende Zahlenmaterial wurde entsprechend der einzelnen Parameter und der Diagnosen in einer Tabelle der prozentualen Häufigkeit von histologischen Kriterien zusammengefaßt (s. folgende Seiten). An Hand dieser Zusammenstellung sollen die einzelnen Kriterien im folgenden Abschnitt besprochen werden.

3.3.1. Das Periportalfeld (siehe Tabelle A: PPF)

3.3.1.1. Bindegewebiger Umbau

Ein kompletter Umbau im Bereich der Periportalfelder findet sich in 8% der Fälle von chronisch aggressiver Hepatitis (H) und in 20% der Cirrhosen (F). Ein teilweiser bzw. inkompletter Umbau ist bei 35% der chronisch aggressiven Hepatitiden (H) und fast doppelt so oft, nämlich bei 61% der Cirrhosen (F) vorhanden. Keinen Umbau sieht man, in ansteigenden Prozentzahlen, in 18% der Cirrhosen (F), 58% der chronisch aggressiven Hepatitiden (H) und in 100% der chronisch persistierenden Hepatitiden (G).

3.3.1.2. Entzündliche periportale Infiltrate

Solche Infiltrate gibt es in über 50% der Fälle bei allen Diagnosen. Sie treten aber mit zunehmender Häufigkeit über die Grenzen des Periportalfeldes bei den chronisch persistierenden Hepatitiden (G) mit 24%, der Cirrhose (F) mit 66% und bei der chronisch aggressiven Hepatitis (H) mit 90%. In einem vergleichsweise hohen Prozentsatz von 13% der Fälle von chronisch persistierender Hepatitis (G) sind sie bei einer Musterung des

mikroskopischen Leberpräparates stellenweise auf das Periportalfeld beschränkt und z.T. nicht.

3.3.1.3. Gallengangswucherungen

Eine Vermehrung der Gallengänge sieht man in je 78% der Fälle bei der Cirrhose (F) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) und in 92% der Fälle von Cholestase (D).

3.3.1.4. Eisenablagerungen im Periportalfeld

Sie wurden relativ häufiger als bei den anderen Diagnosen in 24% der Fälle bei der chronisch aggressiven Hepatitis (H), in 30% der Siderosen (E) und in 35% der Cirrhosen (F) gefunden. Überhaupt keine Ablagerungen wurden nur bei der chronisch persistierenden Hepatitis (G) gefunden.

Häufigkeit von histologischen Kriterien (in %).

Diagnosen :	A	B	C	D	E	F	G	H
A) Periportalfeld (PPF)								
a) Umbau :								
inkomplett	8	2	2	8	-	62	-	35
komplett	-	1	-	-	-	20	-	8
ohne Umbau	92	97	98	92	100	18	100	57
b) Entzündliche Infiltrate :								
auf das PPF beschränkt	51	58	50	27	65	22	63	5
nicht auf das PPF beschränkt	12	10	12	42	9	66	24	90
ohne Infiltrate	37	29	36	31	22	6	-	2
z.T.beschr., z.T.nicht	-	3	2	-	4	6	13	3
c) Prolif.Gallengänge :								
vorhanden	34	40	45	92	35	78	42	76
nicht vorhanden	66	60	55	8	65	22	58	24
d) Eisenablagerungen :								
vorhanden	6	8	9	12	30	35	-	23
nicht vorhanden	94	92	91	88	70	65	100	77

3.3.2. Die von Kupffer'schen Sternzellen (siehe Tabelle B: Sternzellen)

3.3.2.1. Sternzell - Ansammlungen

Eine Ansammlung in Form der Rest - oder Spätknötchen wurde am häufigsten bei der Verfettung (A) in 13% der Fälle dieser Diagnose festgestellt. Gleichzeitig eine diffuse und eine herdförmige Sternzellreaktion wurde bei der chronisch aggressiven Hepatitis (H) in 35% der Fälle gesehen; das sind ca. 10% mehr als bei den anderen Diagnosen.

3.3.2.2. Gallepigment - Lipofuscin - Ablagerungen in den Sternzellen

Entsprechende Pigmentierungen finden sich jeweils in 4% allein der Fälle von Cholestase (D).

3.3.2.3. Eisen - Ablagerungen in den Sternzellen

Es wurde eine Einteilung in vier Grade vorgenommen (0-3; keine - geringe - deutliche - starke Einlagerungen). Eine eingradige Fe - Ablagerung sahen wir in 55% der Fälle von Cirrhose (F). Vergleichsweise häufiger bei der zweitgradigen Ablagerung, nämlich in 26% der Fälle, fand sich Eisen bei der Siderose (E). Eine drittgradige Beurteilung war mit 9% nur bei der Siderose (E) möglich.

Häufigkeit von histologischen Kriterien (in %).

Diagnosen :	A	B	C	D	E	F	G	H
B) Sternzellen im Parenchym								
a) Ansammlung :								
herdförmig	13	6	4	8	4	4	3	3
diffus	58	65	63	73	78	63	69	60
herdf. und diffus	16	27	23	15	13	27	26	35
ohne	13	2	10	4	4	6	3	3
b) Galleablagerung :								
vorhanden	-	-	1	4	-	-	-	-
nicht vorh.	100	99	99	96	100	100	100	100
c) Lipofuscinein - lagerung :								
vorhanden	-	-	-	4	-	-	-	-
nicht vorh.	100	100	100	96	100	100	100	100
d) Eiseneinlagerung :								
ohne	66	62	61	50	26	43	61	65
1 - gradig	33	34	38	46	39	55	39	35
2 - "	1	4	1	4	26	2	-	-
3 - "	-	-	-	-	9	-	-	-

Tab. B

3.3.3. Das Parenchym (siehe Tabelle C: Parenchym)

3.3.3.1. Verfettung

Die Stärke der Fetteinlagerung wurde in fünf Grade unterteilt (0-4; keine - geringe - deutliche - starke - massive Verfettung). Die Hälfte der Fälle von Cholestase (D) wies keine Verfettung auf. 76% der Fälle mit der Diagnose des Zustandes nach Entzündung (C), das sind im geringsten Falle 15% mehr als bei den anderen Diagnosen, zeigten eine geringe Verfettung. Eine deutliche Verfettung war zwischen 20 - 30% bei der Verfettung (A), dem Zustand nach Entzündung (B), der Siderose (E), der Cirrhose (F), der chronisch persistierenden Hepatitis (G) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) und zwischen 2 und 3% bei dem Zustand nach Entzündung (C) und der Cholestase (D) zu finden.

Bei den primär histologisch schon diagnostizierten Verfettungen (Gruppe A) war eine starke, also drittgradige Verfettung mit 47% gegenüber 14% der Fälle von Cirrhose (F) und eine massive, also viertgradige Verfettung mit 11% gegenüber rund 2% der Cirrhose (F) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) am deutlichsten nachweisbar.

3.3.3.2. Cholestase

Gallenfarbstoffablagerungen in Form von einzelnen Pigmentierungen oder als Gallezylinder sahen wir außer in knapp 20% bei der Cirrhose (F), der Siderose (E) und der chronisch aggressiven Hepatitis (H) hauptsächlich bei der Cholestase (D) und zwar in 65% der Fälle.

3.3.3.3. Eisen - Ablagerungen

Die Beurteilung wurde in vier Grade abgestuft (0-3) und entsprechend bezeichnet: keine - geringe - deutlich - starke - Ablagerung. Auffällige histologische Befunde zeigten sich bei der zweitgradigen Fe - Einlagerung: sie war in 5% der Fälle von chronisch persistierender Hepatitis (G), in 10% der Cirrhose (F) und in 26% der Siderose (E) positiv. Eine drittgradige Siderose fand sich in 8% der Fälle von Cirrhose (F).

3.3.3.4. Lipofuscin im Parenchym

Deutlicher als bei den anderen Diagnosen ist es in knapp 40% bei der unspezifischen Entzündung (B), in 50% der Fälle von Zustand nach Entzündung (C) und in 65% der Siderosen vorhanden.

3.3.3.5. Piece - meal Nekrosen

Keine Nekrosen dieser Art gab es allein bei der Siderose (E). Zwischen 2 und knapp 8% gab es sie bei den übrigen Diagnosen - A, B, C, D und G, außer bei den Fällen mit Cirrhose (F), wo sie in 39% und denjenigen mit chronisch aggressiver Hepatitis (H) wo sie in 60% noch nachgewiesen werden konnten. Bei 40% dieser Fälle fehlt dieses beweisende Kriterium zum Zeitpunkt der jetzigen Untersuchung; d.h. es konnten außer Einzelzellnekrosen nicht der typische Befund der Mottenfraß - Nekrosen gefunden werden.

Häufigkeit von histologischen Kriterien (in %).

Diagnosen :	A	B	C	D	E	F	G	H
c) Parenchym								
a) Verfettung :								
keine	-	13	21	50	17	20	11	20
1 - gradig	16	54	76	46	61	37	53	58
2 - "	27	31	2	4	17	29	32	18
3 - "	47	2	1	-	4	14	5	3
4 - "	11	-	-	-	-	2	-	3
b) Cholestase :								
vorhanden	6	11	12	85	17	18	3	15
nicht vorh.	94	89	88	15	83	82	97	85
c) Eiseneinlagerung :								
keine	38	36	45	42	9	35	45	48
1 - gradig	61	62	54	54	65	47	50	52
2 - "	1	2	1	4	26	10	5	-
3 - "	-	-	-	-	-	-	-	-
d) Lipofusceineinlagerung :								
vorhanden	21	39	50	15	65	10	21	8
nicht vorh.	79	61	50	85	35	90	79	92
e) Ficemeal-Nekrosen :								
vorhanden	4	2	4	8	-	39	8	60
nicht vorh.	96	97	95	92	100	61	92	40

Tab. C

3.4. Kongruenz von klinischen und histologischen Diagnosen

Eine Zusammenstellung der jeweils nach Häufigkeit geordneten klinischen und histologischen Diagnosen (c.f. Tabellen auf Seite 6 und 12) ergibt folgendes Bild:

Klinische Diagnosen:

- 1.) Leberverfettung
- 2.) Zustand nach Hepatitis
- 3.) Chronisch aktive Hepatitis mit geringer Aktivität
- 4.) Verfettung mit reaktiver Entzündung
- 5.) Kryptogene Cirrhose
- 6.) Chronisch aktive Hepatitis mit hoher Aktivität
- 7.) Akute und Subakute Hepatitis
- 8.) Chronisch persistierende Hepatitis

Histologische Diagnosen:

- 1.) Fettleber
- 2.) Narbenleber
- 3.) Reaktive Hepatitis und unspezifische mesenchymale Reaktion
- 4.) Cirrhose
- 5.) Chronisch aggressive Hepatitis
- 6.) Chronisch persistierende Hepatitis
- 7.) Subakute Hepatitis

Nimmt man diese Zusammenstellung um Histologie und Klinik zu vergleichen, so ergibt sich auch ohne absolute Zahlenangaben eine gute Relation bezüglich der Häufigkeit der gestellten Diagnosen.

Es ist auffällig, daß die chronisch aktive Hepatitis mit

geringer Aktivität klinisch relativ oft diagnostiziert wurde, während histologisch an dieser Stelle die reaktive Hepatitis und die unspezifisch mesenchymale Reaktion folgen, in ihrer Wertigkeit allerdings kaum übereinstimmen, da klinisch eine chronisch progredienter Prozess angenommen wurde histologisch aber nur eine unspezifische nicht fortschreitende Reaktion zu sehen ist.

In den einzelnen Gruppen finden sich folgende Ergebnisse:

3.4.1. Der histologischen Diagnose Leberverfettung (n=90) stehen 61 Fälle von entsprechenden klinischen Diagnosen gegenüber. Das heißt, daß knapp 1/3 der Fälle mikroskopisch geklärt werden mußten. Außerdem waren in dieser histologisch definierten Gruppe 16 mal eine chronisch aktive Hepatitis mit geringer Aktivität, 4 mal eine chronisch aktive Hepatitis mit hoher Aktivität und 3 mal eine chronisch aktive Hepatitis mit Cirrhose klinisch diagnostiziert worden, daneben 2 mal eine kryptogene Cirrhose.

3.4.2. Da klinisch keine spezielle Diagnose über eine unspezifische Entzündung der Leber gestellt wurde, sondern nur reaktive Hepatitiden, meist in Begleitung einer Verfettung, kamen in dieser Gruppe mit histologisch gesicherter unspezifischer Entzündung (n=98) 47 Fälle in der Klinik zur Aufklärung. Daneben wurde klinisch 15 mal eine chronisch aktive Hepatitis diagnostiziert, davon 11 mal mit geringer, 3 mal mit hoher Aktivität und 1 mal mit Cirrhose. - Berücksichtigt man als Grenzfälle in dieser Gruppe die klinisch verifizierten

Zustände nach einer Hepatitis (n=22), so wird ein Ergebnis von 98 : 79 bezüglich der übereinstimmenden Diagnosen erreicht.

3.4.3. In dieser Gruppe (n=141) der histologisch gesicherten Narbenlebern, wurde die entsprechende Diagnose in der Klinik 52 mal und unter Einbeziehung von noch bestehenden Begleithepatitiden (n=35) insgesamt 87 mal gestellt. Damit entsprächen ca. 66% der klinischen Diagnosen einem identischen histologischen Bild. Besonders interessant und aufschlußreich für die Schwierigkeit einer Differenzierung der Diagnosen bei noch bestehender Hepatitis und einem Zustand nach Hepatitis erscheint die Tatsache, daß in dieser Rubrik klinisch 40 mal eine chronisch aktive Hepatitis, 30 mal mit geringer, 9 mal mit hoher Aktivität und 1 mal mit cirrhotischem Umbau diagnostiziert wurde.

3.4.4. In der Gruppe der Cholestase (n=26) wurde klinisch 10 mal eine identische Diagnose gestellt. Daneben wurde 7 mal eine chronisch aktive Hepatitis, 5 mal mit geringer, 1 mal mit hoher Aktivität und 1 mal mit cirrhostischem Umbau diagnostiziert und 2 mal eine akute bzw. subakute Hepatitis.

3.4.5. Die Siderose wurde als Diagnose nur histologisch gestellt (n=23). Klinisch wurde 2 mal eine Pigmentcirrhose diagnostiziert, 1 mal unter der histologischen Diagnose der Leberverfettung, das andere mal regelrecht bei den Cirrhosen. Zusätzlich kamen als schwerwiegende klinische Diagnosen 9 mal eine chronisch aktive Hepatitis dazu; 6 mal mit geringer Aktivität und 3 mal mit Cirrhose mit je 1 mal geringer und hoher Aktivität.

3.4.6. Der histologisch gesicherten Diagnose einer Cirrhose (n=49) standen 31 mal eine klinisch diagnostizierte Cirrhose gegenüber; darunter befanden sich am häufigsten (n=18) kryptogene Cirrhosen. Klinisch fand sich außerdem 15 mal eine chronisch aktive Hepatitis; 8 mal mit geringer, 2 mal mit hoher Aktivität, 3 mal mit Cirrhose ohne Aktivitätsangabe und 2 mal mit Cirrhose und geringer Aktivität. Unter Einbeziehung der bei den chronisch aktiven Hepatitiden vorzufindenden Cirrhosen ergibt sich zwischen klinischen und histologischen Cirrhosen ein Verhältnis von 36 : 49.

3.4.7. Das Bild der chronisch persistierenden Hepatitis (n=38) wurde fast ausschließlich nur histologisch gefunden. 1966 und 1967 gab es diesen Begriff noch nicht als klinische Diagnose. Somit wurde auch unter Berücksichtigung der übrigen Diagnosegruppen insgesamt nur 2 mal der Begriff einer chronisch persistierenden Hepatitis als Diagnose gefunden. Ansonsten sind die Fälle der Gruppe dem Zustand nach Entzündung klinisch zugeordnet worden. 15 mal wurde klinisch in dieser histologisch gesicherten Zusammenstellung eine chronisch aktive Hepatitis diagnostiziert, 11 mal mit geringer, 2 mal mit hoher Aktivität und 2 mal mit Cirrhose ohne Aktivitätsangaben. Aus den Daten lassen sich die Schwierigkeiten einer Zuordnung dieser Fälle ablesen. Die Histologie ist hier entscheidend für die Diagnose.

3.4.8. Die histologisch diagnostizierte chronisch aggressive Hepatitis (n=40) wurde klinisch 25 mal festgestellt, davon 8 mal als chronisch aktive Hepatitis mit geringer, 10 mal mit hoher Aktivität, 5 mal mit Cirrhose ohne Aktivitätsangaben und 2 mal mit Cirrhose und geringer Aktivität. Relativ häufig im

Vergleich zu den anderen Gruppen, nämlich 10 mal wurde unter der histologischen Diagnose der chronisch aggressiven Hepatitis eine Cirrhose Diagnostiziert. Da die Übergänge zur Cirrhose fließend sind, wird die Diskrepanz verständlich.

3.5. Häufigkeit histologischer Enddiagnostik bei klinisch gestellter Diagnose und Bedeutung biochemischer Parameter als komplettierender Befund neben der Histologie. Als Ausgangspunkt beim Vergleich beider Diagnosen, der klinischen und histologischen, wurden die mikroskopisch erarbeiteten Befunde betrachtet.

A) In der Gruppe der Leberverfettung konnten von 90 histologisch diagnostizierten Fällen 61 mal klinisch eine identische Diagnose verifiziert werden. Einziger auffälliger biochemischer Wert war eine erhöhte beta - Globulin - Reaktion in der Elektrophorese.

B) Für die endgültige Diagnose einer unspezifischen Entzündung war bei 19 von 98 Fällen der histologische Befund entscheidend. 79 mal wurde die Diagnose in der Klinik gestellt. Biochemisch fiel auch hier nur ein erhöhter Wert für die beta - Globuline auf.

C) Bei 141 histologisch festgestellten Narbenlebern befanden sich 54 Fälle, die klinisch unauffällig waren, das heißt erst durch die mikroskopische Untersuchung geklärt wurden. Die biochemischen Befunde waren weitgehend unauffällig; lediglich geringgradige Bilirubin - und Transaminasen - Erhöhungen waren möglich.

D) Von 26 histologisch befundenen Cholostasen waren 10 klinisch diagnostiziert worden; dabei waren biochemisch ausgesprochen erhöhte Mittelwerte für Bilirubin, die Thrombocyten, die alkalische Phosphatase, sowie für das Serum - Kupfer vorhanden. Wiederholt waren deutlich Transaminasenerhöhungen, sowie als Ausdruck einer akuten Entzündung relative Erhöhungen der alpha - 1 und der alpha - 2 Globuline gefunden worden. Die Werte für Gesamteiweiß und Albumine sowie für das Serum - Eisen waren leicht erniedrigt.

E) Die Siderose wurde klinisch nicht diagnostiziert, histologisch wurde sie in 23 Fällen festgestellt. Biochemisch war auffallend eine geringe Erhöhung des Bilirubins, des alpha - 2 - Globulins und des Serum - Kupferspiegels, daneben eine relative Erniedrigung des Quickwertes. Die Transaminasen wiesen unter allen Gruppendiagnosen den niedrigsten Mittelwert auf. Der Serum - Eisenspiegel war unauffällig.

F) Das Verhältnis von klinisch und histologisch diagnostizierten Cirrhosen beträgt 36 zu 49, das heißt 13 mal mußte die mikroskopische Untersuchung zur Diagnosestellung beitragen. Als typische biochemische Parameter fanden sich deutlich erhöhte Serum - Bilirubin -, Transaminasen -, Eisen - und gamma - Globulinwerte. Die alkalische Phosphatase zeigte nur eine geringe Erhöhung. Daneben waren niedrige Albuminspiegel, der relativ tiefste Quickwert und die relativ niedrigste Thrombocytenzahl innerhalb aller Diagnosegruppen ebenfalls auffällige Befunde. In der statistischen Auswertung zeigte sich außerdem bei der Cirrhose die ausgeprägteste Hepatomegalie.

G) Die chronisch persistierende Hepatitis wurde klinisch nur 2 mal diagnostiziert gegenüber 38 Fällen, die histologisch ausgewertet werden konnten. Die Fälle dieser Gruppe stellten neben der Siderose eine in der Klinik deutlich unterrepräsentierte Einheit dar. Biochemische Hinweise für diese Diagnose könnten nach unseren Ergebnissen folgende Parameter sein: Normales Bilirubin, mäßig erhöhte Transaminasen, gering erhöhtes beta - Globulin, ein normaler Quickwert, sowie ein normaler Wert der alkalischen Phosphatase.

H) Von 40 histologisch verifizierten chronisch aggressiven Hepatitiden wurden 25 Fälle klinisch diagnostiziert. Wie schon vorher erwähnt, waren in dieser Gruppe außerdem auffällig häufig, insgesamt 10 mal, eine Cirrhose vorhanden, die z.T. das Endstadium der chronisch aggressiven Hepatitis darstellend, in den vorliegenden Fällen histologisch auch als im Übergang zur Cirrhose befindliche chronisch aggressive Hepatitiden gelten bzw. angesehen werden konnten. Bemerkenswerte Laborwerte fanden sich in mäßiger Erhöhung des Bilirubins, des Gesamt - Eiweißes, der alkalischen Phosphatase und des Eisen - Serumspiegels, in deutlich erhöhten Transaminasen und gamma - Globulinwerten, sowie in gering erniedrigten Albumin -, alpha -1, alpha -2 und Thrombocyten - Werten.

4. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden histologische Präparate von Leberkranken einer Nachuntersuchung unterzogen. Mikroskopische Kriterien wurden zusammen mit klinischen Befunden statistisch ausgewertet und bezüglich möglicher Korrelationen untersucht, insbesondere ob Zusammenhänge zwischen verschiedenen mikroskopischen Kriterien und klinischen Befunden, sowie Laborwerten bestehen. Um eine Homogenität der mikroskopischen Befundung zu gewährleisten wurden alle Präparate, die bereits im Pathologischen Institut vorlagen nachuntersucht.

Es sollte hierbei nach histologischen und klinischen Parametern mit prognostischer bzw. pathognomonischer Bedeutung für eine Diagnose gesucht werden. Weiterhin sollte geklärt werden, wie oft sich die histologische Diagnose mit der in der Klinik gewonnenen Diagnose deckte und wie oft andererseits die Diagnose nur durch die Histologie zu klären war. Außerdem war die Frage nach der Wertigkeit der biochemischen Faktoren innerhalb der Diagnosefindung bei der einzelnen Lebererkrankung gestellt gewesen.

An Hand der Untersuchungen besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen periportal, auf das Parenchym übergreifenden Infiltraten und der Höhe des Serum - gamma - Globulinspiegels. Auch ist eine Korrelation zwischen dem gamma - Globulinspiegel und dem Vorhandensein von Piecemeal - Nekrosen zu beobachten. Es lassen sich die histologischen Zeichen eines progredienten, inflammatorischen Vorganges, beurteilt an den entzündlichen

periportalen Infiltraten, wenn sie

a) auf das Periportalfeld beschränkt bleiben und

b) die Parenchymgrenze überschreiten, folgendermaßen auf

Grund unserer Befunde beschreiben:

Diagnosen:	H	F	D	A,B,C	E,G
Infiltrate auf das					
PPF beschränkt	5	20	30	50	60
Infiltrate auf das					
PPF übergreifend	90	65	40	10	20,10

- Zahlen in % der Fälle -

Man erkennt, daß die Verfettung (A), die unspezifische Entzündung (B), der Zustand nach Entzündung (C) und die Siderose (E), in geringem Abstand gefolgt von der chronisch persistierenden Hepatitis (G) einen geringer progredienten entzündlichen Vorgang darstellen als die Cirrhose (F) und die chronisch aggressive Hepatitis (H). Die Cholestase (D) nimmt hier, wie schon bei der Höhe der gamma - Globuline in der Elektrophorese gesehen, eine Mittelstellung ein.

Eine ähnliche Verteilung ergibt sich bei der Darstellung der piecemeal - Nekrosen:

Diagnosen:	H	F	D	G	A,B,C	E
piecemeal - Nekrosen	60	40	8	8	4	0

- Zahlen in % der Fälle -

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich außerdem bei der Cholostase, der Cirrhose und der chronisch aggressiven Hepatitis in einem sehr hohen Prozentsatz periportale Gallengangswucherungen.

Für das klinisch - chemisch nachgewiesene Eisen konnte als histologisches Substrat bei der Cirrhose am ehesten das Periportalfeld und bei den Siderosen am ehesten das Parenchym und die Sternzellen angesehen werden. Eine eindeutige Beziehung zwischen histologischem Befund und klinischem Parameter war allerdings nicht erkennbar.

Ein Vergleich der Häufigkeit der einzelnen klinisch und histologisch gestellten Diagnosen ergab eine gute Korrelation. Allerdings wurde klinisch wesentlich öfter eine chronische Hepatitis diagnostiziert, während histologisch an dieser Stelle eine reaktive Hepatitis bzw. eine unspezifisch mesenchymale Reaktion folgte. Dagegen wurde die chronisch persistierende Hepatitis fast ausnahmslos histologisch gestellt (s. Punkt 3.5.7.). Eine Übereinstimmung von klinischer und histologischer Diagnose konnte in verschieden hohem Prozentsatz festgestellt werden.

Unsere Untersuchungen zeigen einen durchschnittlichen Serum - Bilirubinspiegel bei der Cirrhose von 2,9 mg%, wie er auch bei M. Schmid (7) angegeben wird; dagegen sind bei den chronisch aggressiven Hepatitiden unsere Werte erheblich niedriger.

Wie beschrieben fand sich histologisch bei der Cholostase, der Cirrhose und der chronisch aggressiven Hepatitis in einem hohen

Prozentsatz periportale Gallengangswucherungen. H. Poulsen und P. Christoffersen (8,9) beschreiben in ihren Arbeiten abnorme Gallengangsepithelien, die sich außer den schon bekannten Gallengangsproliferationen, im Zentrum von Bindegewebsarealen an mittelroßen Gallenkapillaren befinden sollen. Da die von den Autoren geforderten Kriterien wie erhöhtes SGOT, Serum - Bilirubin um 3 mg%, erhöhte alkalische Phosphatase, eine Hypoalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie bei unseren drei Diagnosen z.T. verifiziert sind, kann gefolgert werden, daß sie bei spezieller Untersuchung in eine besondere Gruppe eingeteilt werden müßten. Möglicherweise stellen diese Krankheiten verschiedene Seiten eines autoallergischen Prozesses dar, der durch eine Leberschädigung in Gang gekommen war (10). Nach H. Poulsen und P. Christoffersen gehen die chronisch aggressiven Hepatitiden mit abnormen Epithel schneller und häufiger in eine Cirrhose über, während sich bei der Cirrhose die Prognose nicht veränderte.

Das prozentuale Verhältnis der erhöhten Serum - Transaminasen beträgt bei M. Schmid für die chronisch aggressive Hepatitis rund 10% mehr als bei uns, während bei der chronisch persistierenden Hepatitis dort ein gegenüber unseren Transaminasenerhöhungen über das doppelte hinausgehendes Verhältnis angegeben wird. Im Gegensatz zum Einzelfall erwiesen sich die Transaminasen innerhalb unserer Gruppenzusammenstellungen als Parameter mit weniger deutlicher Aussagefähigkeit. Der durchschnittlich niedrigste Wert fand sich bei den Siderosen.

Allgemein liegen bei Leberkrankheiten die Werte für die SGPT

meist höher als die der SGOT; die SGOT steige besonders an, wenn sich nekrotisierende Vorgänge abspielten. Nach E. und F.W. Schmidt (11) kommt es im Laufe einer Lebercirrhose zu einer deutlichen Aktivitätsminderung der SGPT, sodaß bei alten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen die Aktivitäten der SGPT nicht mehr über die der SGOT steigen. Da die in unserer Aufstellung erfassten Cirrhosen eine solche Relation der Transaminasen aufweisen, mit deutlich niedrigen SGPT - Mittelwerten, dürfte es sich dabei um fortgeschrittene Entzündungen handeln.

Die Gegenüberstellung der Gesamteiweiß - Werte und der Elektrophorese zeigt in unserer Arbeit eine Hyperproteinämie bei den Cirrhosen, bei den chronisch aggressiven Hepatitiden, sowie eine Hypergammaglobulinämie von mehr als 30 rel.% bei den chronisch aggressiven Hepatitiden. Entsprechende Angaben finden sich auch bei M. Schmid. Waldenström und Kunkel (12) weisen schon früher auf das typische Vorkommen einer Hypergammaglobulinämie bei der chronischen Hepatitis hin, während Martini et al. (13) bei der idiopathischen Lebercirrhose bei Frauen häufig eine Hyperproteinämie feststellten. In diesem Zusammenhang war über piecemeal - Nekrosen und periportale Infiltrate schon vorher berichtet worden. Es läßt sich somit eine gewisse Relation zwischen diesen histologisch fassbaren Veränderungen und einer vermehrten gamma - Globulinbildung feststellen, wie sie auch von M. Schmid bejaht wird. In einer Arbeit von Coburg (14) wird diese Beziehung abgelehnt.

Die Prothrombin - Zeit hat in unserer Aufstellung bei der

chronisch persistierenden Hepatitis einen Normalwert und bei der Cirrhose einen Tiefstwert; dazwischen befindet sich die chronisch aggressive Hepatitis. M. Schmid beschreibt eine Senkung des Quickwertes bei der Cirrhose, sowie unter 60% bei 24% der Fälle mit chronisch aggressiver Hepatitis, während bei uns 13% der Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis einen derartig erniedrigten Quickwert aufweisen. Bei Prellwitz (15) finden sich bei der Cirrhose Quickwerte zwischen 43 und 74%. In Korrelation zu solchen niedrigen Werten zeigten sich bei den Thrombocyten in der Cirrhose - Gruppe die niedrigsten Werte innerhalb der gesamten Aufstellung. Bei anderen Autoren wurde dieser Zusammenhang nicht beschrieben. Die Bedeutung der alkalischen Phosphatase insbesondere für die Diagnostik bei Cholestasen wurde schon betont. M. Schmid hat in 24% der Fälle mit chronisch aggressiver Hepatitis erhöhte Werte für diese Phosphatase angegeben, bei uns liegen 20% der Fälle über 50 mU/ml. Bei Lange (16) werden beginnend von der chronisch aggressiven Hepatitis (bis 250 mikro-g%) bis zur Cirrhose (120-310 mikro-g%) ansteigende Eisenwerte angegeben. Die entsprechenden Zahlen betragen bei uns für die chronisch aggressive Hepatitis 270 mikro-g% und für die Cirrhose 228 mikro-g%. Prellwitz weist auf die besondere differentialdiagnostische Bedeutung des erhöhten Serum - Kupferspiegels hin, der bei unkomplizierter Hepatitis normal vorzufinden sei und nur bei gleichzeitig bestehender Cholestase stark ansteige.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden Histologie und Klinik von 532 Patienten nachuntersucht. Dabei fand sich in verschiedenen hoher Relation eine Übereinstimmung von klinischer und histologischer Diagnose. Bei der Leberverfettung betrug das Verhältnis 61:90, bei der unspezifischen Leberentzündung 79:98, bei der Narbenleber 87:141, bei der Cholestase 10:26, bei der Cirrhose 36:49 und bei der chronisch aggressiven Hepatitis 25:40. Die Siderose wurde klinisch nicht diagnostiziert, die chronisch persistierende Hepatitis gab es derzeit noch nicht als klinische Diagnose.

Für die erfassten klinischen Diagnosen konnten verschiedene Parameter als wichtige Befunde zur Diagnosestellung dargestellt werden:

Für die Cholestase waren erhöhte Werte für Bilirubin (4 mg%), alpha - 1 - Globuline (6,9 rel.%), alkalische Phosphatase (80 mU/ml) und Serum - Kupfer (200-gamma%), sowie erniedrigte Werte des Gesamteiweißes (6,5 g%), des Albumins (48 rel.%) und des Serum - Eisens (100 g%) bedeutend. Wesentlich für die Cirrhose waren Erhöhungen des Bilirubins (3 mg%), der gamma - Globuline (27 rel.%), des Serum - Eisens (140-gamma%) und der Transaminasen (SGOT: 50 mU/ml, SGPT: 35 mU/ml), sowie andererseits niedrige Werte des Albumins (49 rel.%), der Prothrombin-Zeit (80%) und der Thrombocyten ($140\ 000/\text{mm}^3$). Bedeutsame Parameter bei der Diagnostik der chronisch aggressiven Hepatitis sind erhöhtes Gesamteiweiß (8 g%) und Transaminasen (SGOT: 55 mU/ml, SGPT: 55 mU/ml), sowie erhöhte Gammaglobulinwerte (28 rel.%):wichtig

sind außerdem erniedrigtes Albumin (49 rel.%) und alpha-2-Globulin (8,5 rel.%), sowie ein vergleichsweise niedriger Serum - Kupferwert (120 gamma%). Bei den Siderosen erscheinen die alpha-1 (6,3 rel.%) und -2-Globuline (11 rel.%) auffällig erhöht, während die Transaminasen durchweg normale Werte aufweisen.

Auf die Bedeutung der histologischen Beurteilung als wesentlicher Faktor zur Diagnosestellung wird insbesondere bei den chronisch persistierenden Hepatitiden hingewiesen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) SCHEUER, P.J. The pathology of chronic hepatitis.
In: Immunology of the liver (M.Smith,
R. Williams, Ed.), p.11. Proceeding
of an international meeting held at
Kings College Hospital Med. School
London 1970

- 2) THALER, H. Die Fettleber und ihre pathogeneti-
sche Beziehung zur Lebercirrhose.
Virchows Arch. path. Anat. 335 (1962)
180.

- 3) KALK, H. Über die Beziehungen zwischen Fett-
leber und Diabetes.
DMW 64 (1959) 1898.

- 4) GROOTE, J. DE et al. A classification of chronic hepatitis.
Lancet II 1968, 626-628.

- 5) KREMER, G., LANGE, H.J., Bestimmung des Fettgehaltes in der
KÖSSLING, F. Leber. DMW 94 (1969) 1.

- 6) POPPER, H., PARONETTO, F. Piecemeal necrosis as a reflection
RUBIN, E. of immunologic hepatic injury. In:
Aktuelle Probleme der Hepatologie
(Martini, G.A., Ed.) II Symposium
internat. Ass. for study of the liver.
Thieme, Stuttg. 1962.

- 7) SCHMID, M. Die chronische Hepatitis. Bd. 18:
Experimentelle Medizin, Pathologie
und Klinik. Springer 1966.
- 8) POULSEN, H., Abnormal bile duct epithelium in
CHRISTOFFERSEN, P. chronic aggressive hepatitis and
cirrhosis. In: Human Pathology -
Vol. 3 Number 2 (1972) 217.
- 9) dito Abnormal bile duct epithelium in
liver biopsies with histological
signs of viral Hepatitis. Acta
Path. Microbiol. Scand. 76 (1969)
383.
- 10) DONIACH, D., WALKER, J.G. Autoimmune hepatitis
Lancet 813 (1969) 81.
- 11) SCHMIDT, F.W., Enzym-Fibel. Biochemica Boehringer,
SCHMIDT, E. Mannheim 1969.
- 12) KUNKEL, H.G. et al. Extreme hypergammaglobulinemia in
young woman with liver disease of
unknown etiology. J. clin. Invest. 30
(1951) 654.
- 13) MARTINI, G.A., DÖLLE, W. Idiopathische Lebercirrhose bei
Frauen in der Menopause. Klin.
Wschr. 38 (1960) 13.

- 14) COBURG, A.J., SEIFFERT, E., Zur Differenzierung immunglobulin-
haltiger Zellen in der Leber bei
entzündlichen Lebererkrankungen.
Acta hepato-splenol. (Stuttgart)
18 (1971) 1.
- 15) PRELLWITZ, W. Klin. chem. Diagn. u. Diff. Diagn.
der Lebererkrankungen. Therapiewoche
20 (1970) 1421.
- 16) LANGE, J. Eisen, Kupfer und Eiweiß am Beispiel
der Lebererkrankungen. Thieme,
Stuttgart (1958).

Für die Überlassung der Arbeit und die freundlich Unterstützung, die mir jederzeit zuteil wurde, möchte ich Herrn Professor Dr. Meyer zum Büschenfelde herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Kössling für die Hilfe bei der Ausarbeitung der Histologie, sowie Herrn Professor Dr. Michaelis für die Mitwirkung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 21. April 1940 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Karl Hebell und seiner Ehefrau Margarethe geb. Haas in Köln geboren. Durch kriegsbedingte Gründe verzogen wir 1941 nach Landau/Pfalz. Dort besuchte ich die Volksschule bis zum nächsten Wohnwechsel nach Neu-Leiningen/Pfalz, wo meinem Vater, nachdem er 1949 aus russischer Kriegsgefangenschaft zurückgekehrt war, im Jahre 1952 eine Landpraxis zugeteilt wurde.

Nach der sechsten Klasse im neusprachlichen Progymnasium von Grünstadt/Pfalz wechselte ich ins neusprachliche Gymnasium von Bad Dürkheim/Weinstraße über, wo ich 1962 das Abitur bestand.

Im März 1962 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen. Im März 1964 schied ich als Leutnant der Reserve aus der Bundeswehr aus.

Im Sommersemester 1964 nahm ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität auf. Dort bestand ich im Okt.65 das Vorphysikum, im April 1967 das Physikum und im September 1970 das Staatsexamen.

Die einjährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in der I. und II. Med. Klinik und in der Chirurgie der Uniklinik Mainz.

Nach Erhalt der Approbation im September 1971 arbeitete ich ein Jahr als Assistent im Pathologischen Institut der Universität Mainz unter Leitung von Prof. Dr. Bredt. Seit Oktober 1972

bin ich Assistent in der Chirurgie der Universitätsklinik
Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Kümmerle.

Seit August 1967 bin ich mit Renate Hebell geb. Steinmetz
verheiratet. Wir haben drei Kinder.

